

Valutazione dell'influenza della miorisoluzione sulla compliance polmonare

Introduzione

1. Fisiologia del sistema respiratorio

La normale attività metabolica dei tessuti dipende dalla presenza in essi di ossigeno: di qui la necessità d'un suo continuo rifornimento operato dall'apparato respiratorio.

L'apparato respiratorio è composto da un'insieme di organi cavi, canaliformi, le vie respiratorie, e dai polmoni, organi in cui avvengono gli scambi gassosi fra aria e sangue.

Le vie respiratorie si distinguono in superiori e inferiori. Fanno parte delle vie respiratorie superiori le *cavità nasali* e la parte nasale della faringe (*rinofaringe*) mentre le vie respiratorie inferiori sono costituite invece dal condotto *laringo-tracheale* e dai *bronchi* che, dalla biforcazione della *trachea*, si dirigono ai polmoni, all'interno dei quali si distribuiscono con vari ordini di rami. Lo scheletro osseo o cartilagineo che si trova nella parete delle vie respiratorie superiori e inferiori fa sì che esse rimangano costantemente pervie facilitando il passaggio dell'aria. La mucosa che ne tappezza le pareti (mucosa respiratoria), oltre alla funzione di rivestimento, ha anche quella di riscaldare (data la sua ricca vascolarizzazione), di umidificare (per mezzo della secrezione ghiandolare) e di filtrare (per mezzo del muco che arresta il pulviscolo atmosferico e del movimento delle ciglia che lo convoglia verso l'esterno) l'aria inspirata prima che raggiunga l'area respiratoria.

Il trasporto dei gas respiratori all'interno del corpo avviene mediante:

- Convezione: trasporto su lunghe distanze in cui le sostanze disciolte vengono “trascinate” da un flusso
- Diffusione: trasporto di una sostanza in base ai movimenti termici casuali delle sue molecole o ioni

Nel trasporto dell'O₂ dall'ambiente alle cellule partecipano in sequenza:

- trasporto convettivo agli alveoli mediante la ventilazione

- diffusione dagli alveoli al sangue nei capillari polmonari
- trasporto convettivo dai capillari polmonari a quelli dei tessuti mediante il circolo sanguigno
- diffusione dai capillari tissutali alle cellule circostanti

Nella rimozione della forma della CO_2 i quattro processi sono ordinati in sequenza inversa.

Nell'inspirazione la contrazione dei *mm. intercostali esterni* comporta un innalzamento dell'arcata costale e quindi un ampliamento del cavo toracico in senso laterale e antero-posteriore. Nell'espirazione, normalmente passiva, l'arcata costale può essere abbassata ulteriormente dall'azione dei *mm. intercostali interni* ad orientamento opposto.

La respirazione intercostale viene coadiuvata nella respirazione profonda dai muscoli respiratori ausiliari: agiscono da muscoli inspiratori ausiliari tutti quei muscoli che sono nella condizione di innalzare le coste (*mm. pettorali maggiore e minore, i mm. scaleni e il m. sternocleidomastoideo*). Agiscono da muscoli espiratori ausiliari soprattutto i *muscoli addominali*, che abbassano le coste e che nel torchio addominale comprimono i visceri addominali spingendo il diaframma cranialmente.

Il muscolo inspiratorio più efficace è il *diaframma*, innervato dal nervo frenico. Nella contrazione delle sue fibre si abbassa la cupola diaframmatica e il cavo toracico si amplia verso il basso per l'apertura del seno costo-diaframmatico che offre alle parti corrispondenti del polmone una buona possibilità di espansione e quindi di ventilazione.

Con l'espansione del polmone durante l'inspirazione, aria fresca viene condotta nelle regioni ove avvengono gli scambi gassosi attraverso un sistema ramificato di condotti. L'aria fresca raggiunge la trachea attraverso i due bronchi principali e da lì le sempre più sottili diramazioni dell'albero bronchiale. Fino ai bronchioli terminali (16ma generazione) il sistema delle vie aeree ha esclusivamente *funzioni di conduzione*. Quindi compaiono i bronchioli respiratori (17-19ma generazione) nelle cui pareti si aprono gli alveoli. Con la 20ma generazione iniziano i dotti alveolari, le

cui pareti sono quasi completamente occupate da alveoli. Questo distretto, che serve prevalentemente agli scambi gassosi, viene indicato come *zona respiratoria*. Fino ai bronchioli terminali il movimento dell'aria avviene solamente per convezione. Da qui in poi la diffusione assume un ruolo importante nel trasporto dei gas respiratori.

Lo scambio dei gas respiratori fra fase gassosa e sangue capillari polmonari ha luogo negli alveoli. Il loro numero e la loro *superficie totale* sono stimati in circa 300 milioni e 140 m². Gli alveoli, il cui diametro vale 0.2-0.3 mm, sono circondati da una fitta rete capillare. Il sangue che vi scorre è quindi posto a contatto con gli alveoli attraverso una superficie molto grande. Lo scambio gassoso alveolare tra fase gassosa e sangue capillare avviene per *diffusione*. Il sangue nei capillari è separato dalla fase gassosa da un sottile strato tissutale dello spessore medio inferiore a 1 µm.: la cosiddetta *membrana-alveolo-capillare*.

La tendenza al collasso del polmone è in gran parte da ricondurre alla tensione superficiale presente in ciascun alveolo. La tensione superficiale è una misura della forza d'attrazione delle molecole di superficie per unità di lunghezza del materiale a cui esse sono unite. Queste forze di attrazione intermolecolare creano la tendenza alla riduzione della superficie libera del liquido. Se associamo un alveolo ad una sfera, le forze superficiali tendono a ridurre l'area di superficie e generano una pressione all'interno della sfera; secondo la Legge di La Place:

$$P_s = \frac{2T}{r}$$

la pressione generata (P_s) è inversamente proporzionale al raggio della sfera (r), per una tensione della parete (T) costante. Stando a questo le forze di superficie nella sfera più piccola generano una pressione più elevata di quella che si genera nella sfera più grossa. Come risultato, l'aria si muove dalla sfera più piccola a quella più grossa, provocando il collasso della sfera più piccola e l'espansione di quella più grande.

La superficie interna degli alveoli è però ricoperta da un film liquido che contiene sostanze che diminuiscono la tensione superficiale. Per questa proprietà le si indicano come sostanze tensioattive surfactanti. Il loro effetto di ridurre la tensione superficiale

deriva dal fatto che la forza d'attrazione fra le loro molecole è grande mentre quella verso le molecole del fluido è bassa per cui tendono ad accumularsi in superficie. Il film liquido alveolare contiene una miscela di *proteine* e *lipidi*, di cui sono soprattutto i *derivati lecitinici* i responsabili della specifica funzione tensioattiva. Queste sostanze vengono prodotte dall'epitelio alveolare, dalle cellule di tipo II ed emesse nell'ambiente extracellulare mediante esocitosi. Il tensioattivo in pratica riduce la tensione superficiale (T) e la riduce più nella sfera più piccola che in quella più grande. Il risultato netto è che le due pressioni, quella della sfera piccola e quella della sfera grande, diventano circa uguali e si evita dunque il collasso.

Tutti i volumi polmonari sono suddivisioni della capacità polmonare totale (CPT) e sono misurati in litri. Il CPT è il volume presente nei polmoni alla fine di una inspirazione massima; essa è la somma di volume residuo e capacità vitale. Gli altri volumi sono:

- 1) **volume corrente:** volume in- od espirato, ammonta nell'adulto a circa 0,5 l e aumenta sotto sforzo;
- 2) **volume di riserva inspiratoria:** volume che può essere inspirato a partire dalla fine di una inspirazione normale;
- 3) **volume di riserva espiratoria:** volume che può essere espirato a partire dalla fine di una espirazione normale;
- 4) **volume residuo:** volume che rimane nei polmoni alla fine di una espirazione massima;
- 5) **capacità vitale:** volume che viene espirato a partire dalla massima inspirazione eseguendo un'espirazione massima; essa è la somma di 1) 2) e 3); la capacità vitale (CV) è un indice della capacità di distensione dei polmoni e della parete toracica. La CV dipende da numerosi fattori quali l'età, il sesso, la taglia corporea, la posizione del corpo e l'allenamento.
- 6) **capacità inspiratoria:** volume che può essere inspirato con una massima inspirazione a partire dalla fine di una espirazione normale; essa è la somma di 1) e 2); serve per equilibrare le frazioni inspiratorie ed espiratorie dei gas respiratori nello spazio

alveolare

7) **capacità funzionale residua**: volume presente nei polmoni alla fine di una espirazione normale; essa è la somma di 3) e 4);

Il volume delle vie aeree di conduzione è definito come **spazio morto anatomico** poiché in questo distretto non ha luogo alcuno scambio gassoso. A questo bisogna aggiungere il volume degli spazi alveolari che, anche se ventilati, non sono però perfusi. Si definisce dunque uno **spazio morto funzionale (o fisiologico)** ovvero il volume di tutte quelle parti del sistema respiratorio in cui non si verifica scambio di gas.

Il **volume corrente espirato** (V_E), si compone di due frazioni:

- V_D : volume proveniente dallo spazio morto
- V_{EA} : volume proveniente dallo spazio alveolare/respiratorio

Pertanto $V_E = V_D + V_{EA}$

Anche le **quantità di O_2 e CO_2 espirate** (F_E) si compongono di due parti:

- F_I : provenienti dallo spazio morto ove vigono le concentrazioni presenti nell'aria fresca dall'inspirazione precedente
- F_A : proveniente dallo spazio alveolare, ove vigono altre concentrazioni.

Poiché la quantità di un gas può essere rappresentata come prodotto tra volume V e frazione F :

quantità espirata = quantità proveniente dallo spazio morto + quantità proveniente
dallo spazio alveolare

$$V_E \cdot F_E = V_D \cdot F_I + V_{EA} \cdot F_A$$

Sostituendo V_{EA} e riarrangiando si ottiene la **formula di Bohr**.

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_E - F_A}{F_I - F_A}$$

Di norma la ventilazione dello spazio morto rappresenta il 20-30% della ventilazione-minuto. La **ventilazione-minuto** è quel volume in- od espirato nell'unità di tempo. Questo volume è per definizione dato dal prodotto tra volume corrente e frequenza

respiratoria (f). A riposo la frequenza respiratoria dell'adulto è intorno ai 14 atti/min. Nell'uomo adulto a riposo secondo la definizione, la ventilazione-minuto è circa 7 l/min, per una frequenza respiratoria di 14 atti/min ed un volume corrente di 0.5 l. Della ventilazione totale 5 l/min costituiscono la ventilazione alveolare, 2l/min costituiscono la ventilazione dello spazio morto.

Il termine **meccanica respiratoria** sta a indicare la rappresentazione e l'analisi dei *rapporti volume-pressione* e *flusso-pressione* quali si osservano durante il ciclo respiratorio. Questi rapporti sono determinati prevalentemente dalle resistenze respiratorie e dalle loro variazioni.

La superficie polmonare è soggetta ad una certa *trazione* a causa della distensione dei suoi *elementi parenchimali elastici* e della *tensione superficiale negli alveoli*. Il polmone tende quindi a ridurre il proprio volume. Per vincere la trazione elastica deve essere svolto un lavoro durante l'inspirazione. L'espiazione avviene in maniera prevalentemente passiva in seguito alla retrazione polmonare. La tendenza polmonare a retrarsi comporta che nello spazio compreso fra i due foglietti pleurici e riempito di liquido si sviluppa una *pressione "negativa"*. Durante la respirazione tranquilla la pressione intrapleurica è di ca. -5 cm H₂O (0.5 kPa) alla fine dell'espiazione e di ca. -8 cm H₂O (0.8 kPa) alla fine dell'inspirazione. Con il termine di **pressione intrapleurica** (**P_{PLEU}**) si intende la *differenza fra la pressione esistente nello spazio pleurico e quella ambiente*.

Questa pressione rimane una pressione negativa dal momento che il liquido presente nella cavità pleurica non è dilatabile e il polmone resta quindi aderente alla superficie interna della gabbia toracica. Lo stretto contatto tra superficie polmonare e parete toracica interna è assicurato soltanto finchè lo spazio pleurico è chiuso. Quando penetra aria nel cavo pleurico per una lesione della parete toracica o della superficie polmonare, il polmone collabisce retraendosi per effetto delle sue forze elastiche verso l'ilo. La presenza di una raccolta gassosa fra i due foglietti pleurici è definita come **pneumotorace**.

La forza motrice per la ventilazione, vale a dire per lo scambio gassoso tra alveoli e

ambiente esterno, è rappresentata dalle differenze di pressione tra tali regioni. Il gas fluisce da una regione a pressione più elevata a una a pressione più bassa.

Negli individui normali, prima che inizi la respirazione, la pressione intrapleurica è di circa $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$ (0.5 kPa). La pressione alveolare è a questo punto zero, in quanto in assenza di flusso aereo non si verifica caduta di pressione lungo le vie aeree. Per **pressione intrapolmonare (P_{POL})** si intende la differenza di pressione fra la pressione alveolare e quella dell'ambiente. Con l'inizio dell'inspirazione, il diaframma ed i muscoli della parete toracica si accorciano, provocando la discesa del diaframma verso la cavità addominale e il movimento verso l'alto e verso l'esterno della parete costale. La pressione intrapolmonare diventa negativa (la pressione alveolare cade sotto zero) e, quando la glottide è aperta, l'aria si muove lungo le vie aeree. Nei soggetti normali, durante la ventilazione del volume corrente, con l'inizio dell'inspirazione la pressione alveolare si riduce. Durante l'inspirazione, anche la pressione intrapleurica si riduce. Questa riduzione è uguale alla somma della retrazione elastica dei polmoni, che aumenta con l'espansione dei polmoni, e della caduta di pressione lungo le vie aeree, quando l'aria si muove dalla pressione atmosferica (zero) alla pressione negli alveoli (negativa, rispetto alla pressione atmosferica). Il flusso aereo si arresta quando la pressione alveolare e quella atmosferica diventano uguali (e quindi la pressione intrapolmonare è zero).

Durante l'espirazione, il diaframma si sposta verso l'alto nella gabbia toracica, la pressione intrapleurica diventa meno negativa, la pressione alveolare (e quindi la pressione intrapolmonare) diventa positiva, la glottide si apre e l'aria di nuovo fluisce da una pressione più elevata (alveoli) a una meno elevata (atmosfera). Nell'alveolo, la forza di spinta per l'espirazione è data dalla somma della retrazione elastica dei polmoni e della pressione intrapleurica.

La forza sviluppata dalla contrazione dei muscoli respiratori deve vincere durante la ventilazione le *resistenze elastiche e viscosi*.

La compliance polmonare (C_P) è la misura delle *proprietà elastiche* dei polmoni e riflette la distensibilità polmonare. Viene definita come variazione del volume

polmonare determinata da una variazione di 1 cmH₂O della pressione distendente del polmone. Una compliance elevata si riferisce a polmoni facilmente distendibili, una ridotta compliance polmonare significa che il polmone non viene facilmente disteso. La compliance del polmone è calcolata come segue:

$$C_p = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Le *resistenze respiratorie viscose* si compongono delle seguenti parti:

- le resistenze al flusso nelle vie aeree di conduzione: il flusso nelle vie aeree è di tipo laminare e pertanto valgono le relazioni della **legge di Hagen-Poiseuille**, secondo cui il flusso è proporzionale alla differenza di pressione (P_{POL}) che lo genera e indirettamente proporzionale alla resistenza (che dipende a sua volta dalla sezione e lunghezza del tubo, e dalla viscosità):

$$V = \frac{\Delta P}{R}$$

$$R = \frac{\Delta P}{V}$$

- le resistenze tissutali non elastiche: dovute essenzialmente all'attrito dei tessuti e alla deformazione non elastica dei tessuti nella cavità toracica e addominale.

La respirazione richiede l'impegno dei muscoli respiratori con spesa energetica. Pertanto, in ogni atto respiratorio, l'inspirazione e l'espirazione richiedono energia.

Nel sistema respiratorio il lavoro viene calcolato moltiplicando le variazioni di volume per la pressione esercitata attraverso il sistema respiratorio. E cioè:

$$\text{Lavoro respiratorio}(W) = \text{Pressione}(P) \times \text{Variazione di volume}(\Delta V)$$

Se nella respirazione dovessero essere vinte le sole resistenze elastiche, allora ogni variazione di volume polmonare dovrebbe essere pressochè proporzionale alla contemporanea variazione della pressione intrapleurica.

Per spostare un determinato volume è infatti necessaria una maggiore riduzione della pressione pleurica rispetto a quella richiesta nel caso di una proporzionalità diretta fra le due grandezze. Soltanto alla fine dell'inspirazione (punto C) la curva raggiunge la retta, poiché in questa circostanza non c'è più movimento e agiscono solo le forze elastiche. La curva espiratoria piega in direzione opposta a causa delle resistenze viscose e

raggiunge a fine espirazione il punto di partenza A.

Il vantaggio del diagramma pressione – volume consiste soprattutto nella possibilità di visualizzare il lavoro come area. Il carico di lavoro meccanico totale è rappresentato dall'area trapezoidale OAECD ma può essere suddiviso nelle seguenti frazioni:

- OABCD: lavoro necessario per vincere la resistenza elastica
- AECF: lavoro necessario per vincere la resistenza non elastica
- AECB: lavoro necessario per vincere la resistenza non elastica durante l'inspirazione
- ABCF: lavoro necessario per vincere la resistenza non elastica durante l'espirazione (rappresenta l'energia elastica immagazzinata dall'inspirazione)

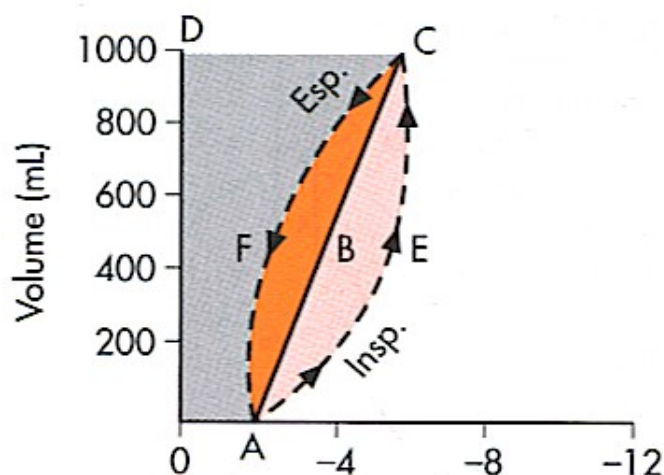
Nella respirazione profonda l'area ABCF (e quindi il lavoro) non è sufficientemente grande per riportare la curva al punto di partenza, pertanto la respirazione non è passiva. Serve dunque l'intervento della muscolatura espiratoria per vincere le resistenze al flusso.

Lo scambio polmonare dei gas richiede una ventilazione periodica dei polmoni tramite i movimenti della gabbia toracica e del diaframma. La causa è una attività neuronale ritmica che origina nella rete neurotica respiratoria del bulbo. **La meccanica della ventilazione polmonare** (che dura 3-6 s.) si svolge in due fasi:

- inspirazione che dura 1-1.5 s.
- espirazione che dura 2-3.5 s.

Il ritmo respiratorio nervoso e le rispettive contrazioni muscolari si sviluppano invece in tre fasi:

- **fase-I inspirazione**, viene regolata dall'attività crescente (rampa inspiratoria)



dei nervi dei muscoli inspiratori. Si verifica una contrazione crescente del diaframma e un allargamento della gabbia toracica.

- **fase-PI espirazione passiva**, si verifica a causa della riduzione controllata dell'intensità di contrazione dei muscoli inspiratori.
- **fase-E₂: espirazione attiva**, si verifica per l'attivazione e la contrazione dei mm. intercostali interni e dei muscoli espiratori addominali e lombari.

La ritmicità del respiro origina nel bulbo. Due distinti nuclei bulbari sono coinvolti nella genesi del ritmo respiratorio:

- **gruppo respiratorio dorsale (GRD)**: costituito da cellule del nucleo del tratto solitario localizzato nella regione dorsomediale del bulbo. Queste cellule sono principalmente responsabili dell'inspirazione. Nel nucleo del tratto solitario vi sono numerosi interneuroni che ricevono le afferenze delle vie respiratorie, dai polmoni e dal sistema cardiocircolatorio.
- **gruppo respiratorio ventrale (GRV)**: localizzato nella regione ventro-laterale del bulbo in una regione contigua al nucleo ambiguo. Contiene neuroni inspiratori ed espiratori. Questo nucleo è costituito da tre gruppi di cellule:
 - nucleo retrofacciale rostrale: è attivo durante l'espirazione
 - nucleo retroambiguo caudale: è attivo durante l'espirazione
 - nucleo parambiguo: è attivo durante l'inspirazione

Si distinguono tra i **neuroni respiratori bulbari** tre diverse classi:

- **neuroni I**: inspiratori che scaricano durante l'inspirazione. Si dividono a loro volta in:

- **neuroni-I a rampa**: scaricano durante tutta la fase inspiratoria con una frequenza crescente
- **neuroni-pre-I**: scaricano soltanto poco prima e all'inizio dell'inspirazione
- **neuroni-I-precoci**: scaricano durante la fase iniziale dell'inspirazione (sono interneuroni inibitori)
- **neuroni-I-tardivi**: scaricano durante la fase finale dell'inspirazione

- **neuroni PI**: postspiratori che scaricano durante la prima fase dell'espiazione
- **neuroni E**: espiratori che scaricano durante la fase attiva dell'espiazione

I neuroni respiratori sono collegati tra loro mediante sinapsi creando una rete che viene attivata da afferente della formazione reticolare attiva spontaneamente. Tramite connessioni sinaptiche specifiche dei diversi neuroni respiratori vengono evocati:

potenziali postsinaptici eccitatori (PPSE glutamergico)

potenziali postsinaptici inibitori (PPSI glicinerici e GABAergici)

La loro interazione porta a delle oscillazioni periodiche lente del potenziale di membrana e durante la depolarizzazione sopra soglia della membrana alla scarica di treni di potenziali d'azione.

A valle della rete primaria si trovano neuroni inspiratori, postinspiratori e espiratori con proiezioni assoniche reticolospinali che attivano ritmicamente i *motoneuroni spinali* della muscolatura respiratoria attraverso connessioni mono e polisynaptiche. Ad essere innervati oltre ai motoneuroni spinali dei muscoli respiratori sono anche i nervi encefalici IX, X, XII e i neuroni broncomotori; in questo modo il tono della muscolatura linguale, faringea, laringea e bronchiale si adatta ritmicamente al ciclo respiratorio. Durante l'inspirazione sono inoltre stimolati i neuroni simpatici e le fibre del vago che modulano la rete cardiovascolare.

Il ritmo respiratorio dipende da un'alternanza oscillatoria dell'attività dei neuroni inspiratori, postinspiratori e di solito, ma non necessariamente, espiratori. La base di questa ritmogenesi sono le interazioni sinaptiche inibitorie ed eccitatorie tra i neuroni del GRV e la conseguente modulazione dei neuroni. Vediamo cosa avviene nelle varie fasi:

- fase della inspirazione:

vengono inibiti i neuroni espiratori che hanno una funzione inibitrice sui neuroni inspiratori. Anche i neuroni PI sono inibiti

la mancanza dell'inibizione dei neuroni espiratori, provoca l'eccitazione dei neuroni-I precoci e a "a rampa"

attraverso un feedback positivo, tramite neuroni sinergici, l'attività dei neuroni-I a

rampa si accresce. Si ha un aumento della frequenza di scarica
i neuroni-I-precoci hanno una funzione inibitoria sui neuroni-I-tardivi ma vanno incontro ad adattamento
i neuroni-I-tardivi si trovano infine disinibiti e la loro scarica determina la prima inibizione dei neuroni I-a rampa innescando il cambio di fase.

- fase della postinspirazione:

i recettori di stiramento polmonari eccitano i neuroni PI che si attivano
i neuroni PI inibiscono definitivamente i neuroni I
l'adattamento alla scarica dei neuroni PI determina il cambio di fase

- fase dell'espiazione attiva:

l'effetto eccitatorio della formazione reticolare attivante e le afferenze dai recettori di irritazione bronchiale causano l'eccitamento dei neuroni E
quando i neuroni-E scaricano, essi inibiscono i neuroni I e PI e il ciclo si completa con l'espiazione attiva
la fase termina con la scarica dei neuroni pre-I che inibisce gli E
la riduzione dell'inibizione esercitata dai neuroni E sui neuroni-I può iniziare il successivo ciclo respiratorio

In determinate condizioni può mancare del tutto la fase dell'espiazione attiva. Sotto l'influsso di strutture sopra-bulbari del SNC (corteccia, sistema limbico, ipotalamo) o in seguito a riflessi (per esempio nella febbre, dolore) si può osservare un incremento dell'attivazione della parte inspiratoria della rete. Ciò comporta la ripresa dell'attività inspiratoria ogniqualvolta termina la postinspirazione. La rete respiratoria oscilla in queste condizioni tra due fasi del ciclo, l'inspirazione e la postinspirazione, mentre manca del tutto la fase E_2 .

I valori di P_{aCO_2} (pressione parziale arteriosa della CO_2), P_{aO_2} (pressione parziale arteriosa dell' O_2) e $[H^+]_a$ (concentrazione arteriosa dell' H^+) sono determinati in maniera rilevante dalla respirazione esterna e dallo scambio gassoso e regolano a loro volta le funzioni della respirazione e circolazione. L'adattamento riflesso della ventilazione, di seguito descritto, assicura che i gas respiratori siano mantenuti costanti nel sangue

arterioso.

Le risposte della regolazione respiratoria alla P_{aO_2} , alla P_{aCO_2} e alla $[H^+]_a$ sono mediate principalmente da chemocettori arteriosi. Tali sensori si trovano bilateralmente nel *glomus carotideo*, un paraganglio nato alla biforcazione dell'a. carotide comune in aa. carotide interna ed esterna. Il glomo carotideo viene innervato dal *nervo del seno carotideo*, ramo del *n. glossofaringeo (IX)*. Altri chemocettori si trovano nei paragangli dell'arco aortico e dell'a. succlavia destra (*glomus aortici*), innervati dal *nervo aortico*, ramo del *n. laringeo superiore*.

Quando la P_{aO_2} diminuisce, la P_{aCO_2} e $[H^+]_a$ aumentano, le cellule sensoriali rispondono una depolarizzazione della membrana e quindi la liberazione del trasmettitore. Ciò provoca l'incremento dell'attività nelle fibre nervose afferenti. Soprattutto la sensibilità all' O_2 è molto marcata, cellule del glomo sono attive già ad una P_{aO_2} normale di 95-100 mmHg, in quanto la «soglia dell' O_2 » si trova ad una P_{aO_2} di 110 mmHg circa.

Se il sensore O_2 non riesce a legare O_2 vengono inibiti i canali K^+ e le cellule del glomo si depolarizzano. Ciò innesca una corrente d'entrata di Ca^{2+} con la conseguenza di una incrementata liberazione di trasmettitore. La sensibilità alla CO_2 e alla $[H^+]_a$ si basa probabilmente e principalmente sull'aumento dell'acidità del citosol delle cellule sensoriali. Ciò determina, attraverso la stimolazione dei sistemi funzionalmente accoppiati del trasporto di membrana, un incremento della Ca^{2+} intracellulare e quindi l'aumento dell'esocitosi del trasmettitore.

L'attivazione dei chemorecettori arteriosi eccita le fibre nervose afferenti nel glomo (neurone secondario), che trasmettono l'informazione alle stazioni di commutazione nel *nucleo del tratto solitario* del bulbo. Lì sono eccitati neuroni terziari che attivano per via sinaptica l'intera rete respiratoria. Ciò provoca l'aumento di tutti i movimenti respiratori.

Una influenza notevole della CO_2 e $[H^+]_a$ sulla respirazione avviene attraverso strutture nervose centrali nel tronco encefalico stesso: a causa della buona diffusibilità della CO_2 , qualsiasi variazione della P_{aCO_2} provoca rapidamente un aumento della P_{eCO_2}

extracellulare e della $[H^+]_e$ nel liquido extracellulare del bulbo e con un po' di latenza anche della P_{CO_2} e della $[H^+]$ del liquor cerebrospinale.

La respirazione viene coordinata tramite una coinnervazione “collaterale” con il sistema cardiocircolatorio e con quasi tutte le risposte sensomotorie. I segnali da molteplici strutture del SNC, nonché i riflessi a partenza da recettori periferici, formano il presupposto per questo adattamento dinamico della respirazione.

Le vie respiratorie e il tessuto polmonare sono dotati di sensori chemo- e meccanosensibili che innescano dei *riflessi protettivi* importanti. In specifici sottonuclei del *nucleo del tratto solitario* si trovano interneuroni secondari e terziari che modulano l'attività della rete respiratoria attraverso connessioni sinaptiche, adattando i movimenti respiratori ovvero il flusso dell'aria nel tratto respiratorio alle diverse condizioni. È importante ricordare che tutti questi riflessi possono influenzare anche le funzioni cardiovascolari. Recettori mecano- e chemosensibili nella laringe e a livello della trachea evocano intensi riflessi. I recettori sono costituiti da terminazioni nervose libere nel tessuto sottoepiteliale che proiettano ai nuclei ventrali del NTS. Le variazioni riflesse del ritmo respiratorio consistono in una intensa attivazione soprattutto dei componenti inspiratori ed espiratori della rete (ma anche di quelli postinspiratori). Il **riflesso della tosse** così evocato aumenta la velocità del flusso espiratorio dell'aria fino a valori di 200-300 km/ora. Il flusso d'aria turbolento così creato pulisce la trachea e la laringe e le particelle irritanti vengono espulse. A causa della resistenza al flusso sale la pressione intrapolmonare fino a 30 cm H_2O . Esiste quindi il pericolo di un sovraccarico meccanico delle pareti alveolari e di una sovradistensione dei polmoni.

Una forte attivazione dei sensori laringei e tracheali causa un blocco totale dei movimenti respiratori ritmici (**apnea riflessa**). Il ritmo respiratorio si arresta nella postinspirazione finché i riflessi chemocettivi non interrompono l'apnea. Questa inibizione massiccia del ritmo respiratorio si spiega con l'attivazione dei componenti postinspiratori della rete.

Il ritmo respiratorio controllato dal bulbo viene modificato continuamente attraverso la retroazione delle informazioni dall'albero branchiale. Durante ogni inspirazione

l'albero bronchiale viene disteso. Ciò attiva i recettori di stiramento polmonare che per via riflessa evocano una inibizione dell'inspirazione e una attivazione della postinspirazione e della espirazione (**riflesso di Hering-Breuer**).

Nel caso di forte diminuzione del volume polmonare vengono attivati i «*recettori di irritazione*» a rapido adattamento che proiettano anch'essi al NTS. L'attivazione dei rispettivi interneuroni causa l'attivazione dell'inspirazione e della postinspirazione, nonché l'inibizione dell'espirazione (**riflesso di Head/deflazione**).

Nell'interstizio dei setti alveolari si trovano delle terminazioni nervose libere meccanosensibili di fibre afferenti amieliniche, che possono evocare dei riflessi polmonari (**riflesso iuxtacapillare**). Ogni incremento del volume extracellulare (*edema*) provoca la loro attivazione e tramite riflessi bulbari l'inibizione massiccia dell'inspirazione e una attivazione dei neuroni cardiaci vagali. L'effetto del riflesso consiste quindi in casi estremi in una soppressione totale della respirazione con ipotensione arteriosa e bradicardia. Anche i riflessi motori sono fortemente inibiti, perciò si suppone che questo riflesso limiti il carico respiratorio e cardiaco.

2. Ventilazione Meccanica

Un ventilatore meccanico può controllare il flusso istantaneo dei gas (e quindi le variazioni di volume del sistema respiratorio) oppure la pressione istantanea delle vie aeree. Per definizione, il ventilatore meccanico non può controllare simultaneamente il flusso dei gas e la pressione. Di queste due variabili, quella che non è controllata dal ventilatore si modifica ad ogni dato istante, a seconda delle forze attive e passive applicate dal paziente.

In tutte le modalità di ventilazione, durante la fase espiratoria il ventilatore controlla la pressione in base al livello di PEEP impostato. Di conseguenza, durante l'espirazione l'osservazione della pressione delle vie aeree fornisce soltanto informazioni sull'azione del ventilatore, mentre il flusso dei gas e la variazione di volume rispecchiano le caratteristiche meccaniche del sistema respiratorio (Iotti G,1992).

Durante la fase inspiratoria il ventilatore è in grado di controllare o il flusso dei gas o la pressione delle vie aeree, a seconda della modalità prescelta, a volume controllato o a pressione controllata. Nelle modalità a volume controllato, come la CMV, i segnali inspiratori relativi al flusso dei gas e alla variazione di volume forniscono informazioni sull'azione del ventilatore, mentre la pressione inspiratoria delle vie aeree rispecchia la risposta del sistema respiratorio. Viceversa nelle modalità a pressione controllata, come la PCV e la PSV, la pressione inspiratoria delle vie aeree rispecchia l'azione del ventilatore, mentre il flusso inspiratorio e la variazione di volume rispecchiano la risposta del sistema respiratorio (Lemaire F, 1991).

Tutta l'analisi dei segnali meccanici della respirazione richiede una netta distinzione tra i parametri controllati dal ventilatore e i parametri che sono una risposta del sistema respiratorio del paziente. L'interesse presentato dalle variabili che descrivono la risposta del sistema respiratorio è ovvio. L'interesse delle variabili che dipendono primariamente dal ventilatore ha un duplice aspetto. Anzitutto queste variabili sono frequentemente usate, in associazione a variabili risultanti dalla risposta del paziente, per misure riguardanti il sistema respiratorio. Così, ad esempio, la misura della compliance totale è data dal rapporto tra il volume corrente erogato dal ventilatore nella modalità CMV e la conseguente differenza di pressione statica nel sistema respiratorio. In secondo luogo, le variabili controllate dal ventilatore forniscono informazioni importanti sulle condizioni in cui è stato rilevato un determinato dato quantitativo o è stata effettuata un'osservazione qualitativa. Ad esempio, il livello di PEEP esterna applicato dal ventilatore è essenziale per caratterizzare una determinata osservazione di iperinflazione polmonare dinamica del paziente, così come PEEP e volume corrente determinati dal ventilatore durante un ciclo respiratorio in modalità CMV sono essenziali per caratterizzare una determinata misura di compliance del sistema respiratorio (Nunn JF, 1987).

I pazienti sedati o paralizzati sono ventilati passivamente dal ventilatore. Sia nelle modalità a volume controllato sia in quelle a pressione controllata, durante l'inspirazione il ventilatore aumenta la pressione all'apertura delle vie aeree,

favorendo un flusso attraverso le vie aeree diretto verso l'interno, ed aumentando il volume del sistema respiratorio. L'eliminazione di questa sovra pressione all'apertura delle vie aeree genera l'espiazione: l'energia elastica accumulata dal sistema respiratorio durante l'inspirazione promuove un flusso attraverso le vie aeree diretto verso l'esterno, nonché una diminuzione del volume del sistema respiratorio. La semplice condizione della ventilazione passiva è quella che risulta più favorevole per alcune misure, quali la resistenza delle vie aeree e la compliance del sistema respiratorio totale. Inoltre, durante la ventilazione passiva, l'osservazione di curve e grafici dei segnali meccanici fondamentali (pressione delle vie aeree, flusso dei gas e variazione di volume) consente di ottenere facilmente informazioni importanti per impostare in modo ottimale il ventilatore meccanico (Polese G, 1991). La misura addizionale della pressione esofagea si rende necessaria soltanto per la scelta opzionale e specifica di suddividere tra parete toracica e polmoni lo studio della meccanica respiratoria (Milic-Emili J, 1964; Baydur A, 1982).

Il più importante muscolo dell'inspirazione è il diaframma, la sua contrazione determina la forzatura verso il basso ed in avanti del contenuto addominale determinando un aumento della dimensione verticale della cavità toracica; quando invece il diaframma è paralizzato, esso si muove verso l'alto anziché verso il basso con l'ispirazione perché la pressione intratoracica cade. Questo fenomeno è conosciuto come movimento paradossale. L'azione del diaframma è coadiuvata dai muscoli intercostali esterni e dai muscoli accessori della respirazione (muscoli scaleni e muscoli sternocleidomastoidei).

I parametri più importanti che descrivono le componenti passive del sistema respiratorio sono la resistenza, la compliance, e la PEEP intrinseca. Nelle malattie polmonari restrittive, anche la curva pressione-volume statica può fornire delle informazioni interessanti (Brunner JX, 1988). Anche se non utilizzata comunemente, la costante di tempo del sistema respiratorio è un altro parametro semplice da misurare e potenzialmente utile per impostare il ventilatore meccanico. Nella pratica clinica queste misure si effettuano per il sistema respiratorio totale, con la registrazione della

pressione all'apertura delle vie aeree, del flusso dei gas e della variazione di volume (Osborn JJ, 1978).

La ripartizione della meccanica respiratoria passiva tra polmoni e parete toracica, con la registrazione addizionale della pressione esofagea, può essere interessante ma non è utilizzata nella pratica clinica. Lo studio dell'attività dei muscoli respiratori può essere affrontato con due semplici parametri, la pressione inspiratoria massimale e la $P_{0.1}$, misurati a partire dalla pressione all'apertura delle vie aeree. Comunque, una valutazione precisa e completa dell'energia spesa per la respirazione include anche le misure del lavoro respiratorio e del prodotto pressione-tempo, il che comporta la registrazione del flusso dei gas, della variazione di volume e della pressione all'apertura delle vie aeree, nonché della pressione esofagea. Molte di queste misure di meccanica respiratoria sono eseguite automaticamente dai monitor dei ventilatori moderni e da monitor respiratori autonomi. Altre misure, basate su manovre speciali, possono essere attuate facilmente mediante operazioni manuali sul ventilatore meccanico e sul monitor del ventilatore.

Le misure classiche di meccanica respiratoria passiva includono tutti i parametri che descrivono l'impedenza del sistema respiratorio alla ventilazione: resistenza, compliance e PEEPi (Slutsky AS, 1994).

Ogni flusso di gas che entra nel sistema respiratorio durante l'inspirazione o ne esce durante l'espirazione è contrastato dalla resistenza frizionale del sistema respiratorio, indicata anche semplicemente come resistenza. La resistenza è data dal rapporto tra la pressione di spinta di un dato flusso e il flusso risultante. Normalmente la componente principale della resistenza del sistema respiratorio è rappresentata dalla resistenza delle vie aeree. Un'altra componente è rappresentata dalla resistenza tissutale, che normalmente è molto bassa.

I parametri che descrivono la resistenza elastica, o elasticità, del sistema respiratorio sono due: l'elastanza e la compliance. L'elastanza (E) è il rapporto tra una variazione della pressione trasmurale statica (ΔP) applicata al sistema respiratorio e la conseguente variazione di volume (ΔVol) del sistema respiratorio, all'equilibrio. La compliance è

il reciproco dell'elastanza. In altre parole, **la compliance indica la facilità con cui il sistema respiratorio viene disteso da una determinata pressione trasmurale**. La dimensione della compliance è il volume diviso per la pressione, e il parametro normalmente viene espresso in ml/cmH₂O (Truwit JD, 1988).

In un paziente sedato o curarizzato, che comunque non ha un'attività respiratoria spontanea, solo la compliance polmonare e toracica determina le variazioni del rapporto tra la pressione delle vie aeree e il volume polmonare a fine inspirazione. Di fatto però, mentre la sedazione garantisce l'inibizione dei centri del respiro a livello centrale, la curarizzazione, col blocco del recettore per l'acetilcolina ovvero della placca neuromuscolare, diminuisce la resistenza all'espansione polmonare dovuta al tono basale dei muscoli intercostali e del diaframma.

In generale, l'anestesia causa un'ipoventilazione dose-dipendente ed una compromissione dell'ossigenazione per ridotta risposta dei chemorecettori situati nei centri dei glomi carotidei e aortici alle variazioni di PaCO₂, e una azione depressiva sui riflessi faringolaringei. Lo spazio morto fisiologico aumenta. La compromissione dell'ossigenazione è principalmente correlata alla dispersione V/Q ed allo *shunt* intrapolmonare. In corrispondenza di piani di anestesia molto leggeri, si osservano comunemente iperventilazione e tendenza a trattenere il respiro. Man mano che l'anestesia si fa più profonda, la respirazione irregolare diventa più regolare, il volume tidale può aumentare e la frequenza respiratoria diminuisce. Ai piani profondi dell'anestesia la respirazione è diaframmatica, la frequenza respiratoria può aumentare, il respiro può diventare superficiale ed infine si osservano rantoli e poi apnea.

Materiali e Metodi

Nel nostro studio, privo di interventi atti a modificare il normale decorso intra e post-operatorio del paziente, abbiamo valutato le variazioni dei volumi polmonari prima e dopo una dose di 0.6mg/kg di rocuronio in ventilazione meccanica a pressione controllata in una popolazione omogenea di pazienti sottoposti a intervento di tiroidectomia mediante l'utilizzo di LMA Fastrach™. In conclusione, abbiamo valutato globalmente, la percentuale di incremento in volumi polmonari, ovvero in compliance, garantita dalla miorisoluzione.

1. Monitoraggio del blocco neuromuscolare

Il monitoraggio della funzione neuromuscolare si basa sull'invio a un nervo di uno stimolo elettrico capace di evocare una risposta muscolare (Kopman AF. 2005).

Aumentando l'intensità della stimolazione elettrica si ottiene un graduale incremento della forza di contrazione muscolare proporzionale al numero delle fibre muscolari attivate.

Se l'intensità dello stimolo elettrico è sufficiente, si evoca la risposta contrattile di tutte le fibre muscolari innervate: tale fenomeno viene definito "saturazione" e corrisponde alla massima forza di contrazione. Con un ulteriore incremento dell'intensità dello stimolo elettrico del 20%, si eroga lo "stimolo sopramassimale", che garantisce la riproducibilità del fenomeno (Kopman AF. 2002).

Se a questo punto si somministra un paralizzante muscolare, la forza di contrazione diminuisce fino ad annullarsi, a condizione che la dose sia sufficientemente alta da bloccare il 70-80% dei recettori post-sinaptici. Infatti il punto critico per l'estrinsecarsi del blocco neuromuscolare a livello dei muscoli scheletrici è tra il 75% e l'80%, limite oltre il quale si ottiene un blocco neuromuscolare clinicamente importante. Infatti con il 90% dei recettori occupati da un paralizzante muscolare il T1 scende al 10% del valore basale di controllo.

Per indurre paralisi del diaframma è invece necessario occupare almeno il 90% dei

recettori post-sinaptici. Si comprende in tal modo come mediante un'occupazione dei recettori dell'80% sia possibile ottenere un blocco differenziale, in cui, cioè, la muscolatura scheletrica risulti paralizzata mentre il diaframma continui regolarmente a funzionare (Fukano N. 2011). Nel caso in cui venga somministrata una dose completamente paralizzante, il diaframma sarà l'ultimo muscolo a risultare bloccato e il primo a recuperare dal blocco. Ne deriva perciò che il diaframma è più resistente dei muscoli addominali alla curarizzazione, essendo necessario raggiungere nel plasma una maggiore concentrazione di curaro per ottenere la stessa percentuale di blocco rispetto ai muscoli scheletrici, nella fattispecie i muscoli addominali (Han JU. 2011). Un'ulteriore ed elegante conferma della sensibilità differenziale di certi muscoli, rispetto ad altri, viene da uno studio clinico di Dhonneur et al. (1999), condotto utilizzando succinilcolina (1 mg/kg) e rocuronium (0,6 mg/kg) e indagando i relativi effetti prodotti sul blocco neuromuscolare di diaframma, laringe e adduttore del pollice. I nervi frenici e il ricorrente laringeo venivano stimolati al collo e le relative risposte elettromiografiche registrate tramite elettrodi posizionati rispettivamente a livello intercostale e sul tubo endotracheale, mentre le risposte dell'adduttore del pollice erano evocate stimolando il nervo ulnare. Dall'analisi generale dei dati emerge come la sensibilità al blocco della laringe sia intermedia fra quella dell'adduttore del pollice e quella del diaframma, il quale si conferma come il muscolo più resistente alla curarizzazione sia da parte della succinilcolina che del rocuronium.

Gli stimoli elettrici inviati da appositi stimolatori, solitamente su due elettrodi posti in corrispondenza del nervo ulnare al polso, devono possedere determinati requisiti di intensità, durata, forma d'onda e frequenza.

- Un'intensità di corrente di 30 mA è sufficiente di norma a produrre uno stimolo sopramassimale in un soggetto con circonferenza del polso inferiore a 16 cm. Valori fino a 50-60 mA possono essere invece necessari per circonferenze superiori (Kopman, 1984).

- La durata deve essere breve, di 200-300 microsecondi, per non indurre una stimolazione simile al tetano.
- È importante altresì che la forma dell'onda sia quadrata, per evitare una scarica ripetitiva del nervo (Mylrea, 1984).
- La frequenza varia da 1 Hz per lo stimolo singolo a 2 Hz per il TOF (*train of four*), fino a 50 Hz per il tetano.

Per il monitoraggio del grado del blocco neuromuscolare ci siamo quindi serviti del TOF, che come abbiamo detto si basa sul principio della acceleromiografia: vengono posizionati due comuni elettrodi per il monitoraggio ECG lungo il decorso di un nervo periferico, usualmente l'ulnare, e ogni 15 secondi viene applicato un treno di 4 impulsi (da cui il nome TOF: *train of four*). Non potendo misurare direttamente la forza contrattile, funzione diretta della contrattilità, in ragione della macchinosità della rilevazione, si rileva l'accelerazione mediante un accelerometro: in accordo con la seconda legge di Newton (la forza F è uguale alla massa M per il tempo di accelerazione a), l'accelerazione di un muscolo ha una correlazione lineare con la sua forza contrattile. Nella configurazione più frequente, quella ulnare, l'accelerometro viene posizionato sul pollice a rilevare la contrazione del muscolo adduttore del pollice.

2. Strategia ventilatoria

La scelta della ventilazione a pressione controllata come variabile fissa dello studio, si basa sulla possibilità di rilevare variazioni dei volumi molto maggiori rispetto a quel che potremmo osservare se a variare fosse la pressione, con la garanzia di una pressione delle vie aeree fisiologica (12 mmH₂O nelle donne e 15 mmH₂O negli uomini) (Kim JY, 2011).

3. Curarizzazione

Per la curarizzazione abbiamo scelto il Rocuronio in quanto il suo onset è estremamente rapido e la sua durata d'azione intermedia è ideale per interventi di

media durata come la tiroidectomia che necessitano però di un blocco neuromuscolare adeguato.

Infatti il Rocuronio è un miorilassante non depolarizzante che deriva dal vecuronio, amminosterioide con azione rapida e durata intermedia . Ha una potenza pari a 1/6 del vecuronio, infatti la sua ED95 è di 0,3mg/kg contro quella del vecuronio che è di 0,05 mg/kg. Ha un rapido onset nonostante la sua durata d'azione e le sue caratteristiche farmacocinetiche siano simili al vecuronio (Viby-Mogensen J. 1994); di conseguenza il rapido onset lo rende il farmaco in grado di sostituire la Succinilcolina nelle condizioni in cui sia necessaria una intubazione rapida. (Lam AM. 2000)

Viene metabolizzato prevalentemente a livello epatico; meno del 30% a livello renale. Nei soggetti anziani si deve diminuire la dose per un allungamento della cinetica del farmaco. (Cooper RA. 1995)

Non determina né liberazione di istamina, né modificazioni cardiovascolari (Maddineni VR. 1994)

4. LMA Fastrach™

La LMA Fastrach™ è la maschera laringea per intubazione progettata per far fronte a situazioni previste o impreviste di difficoltà nel controllo delle vie aeree (Tentillier E. 2008).

Le principali caratteristiche del presidio sono un tubo di ventilazione metallico, rigido ed anatomicamente curvo con un manico incorporato, una barra di elevazione dell'epiglottide, e una rampa di guida progettata per dirigere un tubo endotracheale anteriormente alla glottide non appena esce dal dispositivo. Il manico rigido del dispositivo facilita l'inserimento, la rimozione e la regolazione con una sola mano per migliorare l'ossigenazione e l'allineamento alla glottide (Langeron O. 2001).

Per posizionarla bisogna porre il capo del paziente in posizione neutra, far scivolare la maschera, precedentemente scuffiata e lubrificata, sul palato duro con movimento circolare e cuffiare (Gerstein NS.2010).

Anche se la maschera può essere utilizzata solamente come presidio sopraglottico, è sua caratteristica peculiare la possibilità di passaggio di un tubo endotracheale al suo interno (Liu EH. 2008); passaggio che può essere facilitato, in caso di fallimento di un primo tentativo di intubazione alla cieca, dalla Manovra di Chandy (Genzwürker H. 2003). L'inserimento della maschera, infatti, può provocare una flessione in avanti dell'estremità distale della cuffia, per questo il tubo può incontrare le aritenoidi o passare posteriormente nell'esofago, la manovra di Chandy serve a ripristinare l'angolo corretto sollevando il device attraverso il manico di qualche millimetro, si ottiene così una corretta angolazione della cuffia (Roblot C. 2005). Questa azione di *sollevamento* può anche aumentare la pressione di tenuta e facilitare l'uscita di eventuali fluidi senza interessare la laringe (Hamard F. 2005).

Ottenuta l'intubazione e cuffiato il tubo endotracheale si può decidere di rimuovere la maschera, scuffiandola completamente e servendosi di un apposito supporto atto a mantenere fisso il tubo durante la rimozione, oppure di lasciarla in situ ed in questo caso è preferibile non scuffiare del tutto il device (Kundra P. 2005).

L'utilizzo di questo presidio si è reso necessario per diversi motivi, primariamente per la necessità di ventilare meccanicamente un paziente non curarizzato ma solamente profondamente sedato, poi per la possibilità di intubazione che è sua caratteristica peculiare a che ci ha consentito di proseguire l'intervento chirurgico secondo le comuni metodiche di anestesia generale, infine per la valutazione della resistenza che con la maschera laringea avviene a monte della glottide, e per la legge di ... avendo un calibro maggiore rispetto ad un tubo endotracheale offre una minore resistenza. I pazienti in studio, non sono stati sottoposti ad alcuna pratica che abbia presentato potenziali rischi o benefici per la propria evoluzione clinica: il disegno dello studio è puramente osservazionale. Si noti, inoltre, che, come già detto, il posizionamento di LMA Fastrach™ consente anzi facilita l'intubazione oro-tracheale quindi tale manovra non determina un cambiamento nelle comuni metodiche di gestione delle vie aeree né comporta uno stress per il paziente.

5. Schema dello studio

I pazienti in studio arruolati in periodo di sei mesi, sottoposti ad intervento di tiroidectomia totale e parziale presso la U.O. Chirurgia Generale 2, rispondono ai criteri di inclusione e di esclusione elencati di seguito:

Criteri d'inclusione:

- Maschi e femmine di razza caucasica di età compresa tra 18 e 65 anni
- Rischio anestesiológico basso (definito come ASA 1 e 2)
- Body mass index (BMI) compreso tra 18,5 e 24,9 kg/m²
- Consenso informato fornito dall'avente diritto, secondo normativa vigente.

Criteri d'esclusione:

- Rifiuto del consenso informato da parte dell'avente diritto
- Pregresse reazioni avverse/allergiche ai curari ed altri farmaci impiegati durante l'anestesia generale (oppioidi e ipnotici)
- Patologie polmonari note o sospette
- Patologie neuromuscolari note o sospette
- Disfunzioni renali ed epatiche di moderata/grave entità
- Alterazioni coagulazione e impiego anticoagulanti (dicumarolici ed eparinoidi)
- Storia familiare/personale di ipertermia maligna
- Gravidanza e allattamento
- Allungamento del QTc
- Intubazione orotracheale difficile prevista
- Impiego di sostanze che interferiscono con i bloccanti neuromuscolari (anticonvulsivanti e sali di magnesio)
- Qualsiasi condizione clinica non ritenuta idonea dallo sperimentatore

Criteri d'uscita:

- Ritiro del consenso informato, in qualsiasi momento, da parte dell'avente diritto.
- Necessità di interruzione della procedura per il verificarsi di eventi avversi.

Lo studio è finalizzato, quindi, ad individuare e formalizzare una relazione fra la miorisoluzione (valutata mediante sistema TOF) e la variazione della compliance polmonare espressa dalla variazione dei volumi polmonari a parità di parametri ventilatori in una popolazione omogenea.

L'arruolamento dei pazienti rispondenti ai criteri sopra elencati è avvenuta dopo il completamento della valutazione anestesiológica preoperatoria.

I pazienti sono stati sottoposti ad anestesia generale totalmente endovenosa (TIVA) indotta da propofol 2 mg/kg e remifentanil 0,50 μ g/kg/min e mantenuta con infusione continua di propofol e remifentanil titrati per mantenere la pressione arteriosa media \geq 60 mmHg e la frequenza cardiaca compresa tra 60 e 80 bpm. Prima della fine dell'intervento sono stati somministrati morfina 0,1 mg/kg e ketorolac 30 mg per l'analgesia postoperatoria.

Posizionata la LMA Fastrach™ si è proceduto repentinamente a ventilazione meccanica in modalità PCV secondo i seguenti parametri: Pressione 12 mmH₂O per le donne e 15 mmH₂O per gli uomini, Frequenza respiratoria 12 atti per minuto, PEEP 5 mmH₂O Rapporto Inspirazione/Espirazione 1:2 FiO₂ 50%. Il rilevamento dei volumi è stato immediatamente successivo al posizionamento dell'iLMA.

Un blocco neuromuscolare adeguato alla procedura chirurgica è stato indotto da rocuronio 0,6 mg/kg in singola dose: il motivo della scelta del dosaggio massimale del curaro sta nella dose-dipendenza dell'onset del rocuronio.

La profondità del blocco neuromuscolare è stata monitorizzata in continuo durante tutta la procedura mediante stimolazione con TOF (*train of four*) del nervo ulnare (TOF-Watch®; NV Organon, Oss, The Netherlands) secondo la comune metodica descritta, previa calibrazione iniziale dopo l'induzione dell'anestesia. In seguito al raggiungimento di un blocco muscolare adeguato (scomparsa del primo twitch del TOF: T0) si è proceduto alla seconda parte della raccolta dei dati utili e alla successiva intubazione orotracheale per il normale svolgimento dell'intervento chirurgico di tiroidectomia.

I dati raccolti sono stati registrati assieme a:

- Dati demografici ed antropometrici: età, sesso, peso, altezza, BMI, anamnesi e terapie in corso
- Parametri emodinamici e ventilatori corrispondenti ai diversi tempi: $t=A$ (basale pre-curarizzazione), $t=B$ (raggiungimento livello T0 del blocco neuromuscolare).
- Variazione del volume corrente nei diversi tempi
- Tempo intercorso tra la somministrazione del curaro e il tempo $t=B$
- Incremento percentuale in volumi polmonari al livello t0 del blocco neuromuscolare
- Tentativi di posizionamento dell'iLMA
- Tentativi posizionamento tubo endotracheale
- Esecuzione manovra di Chandy
- Eventuali note dello sperimentatore

Valutazione dell'efficacia

Endpoint primario:

Valutare globalmente, la percentuale di incremento in volumi polmonari garantita dalla miorisoluzione.

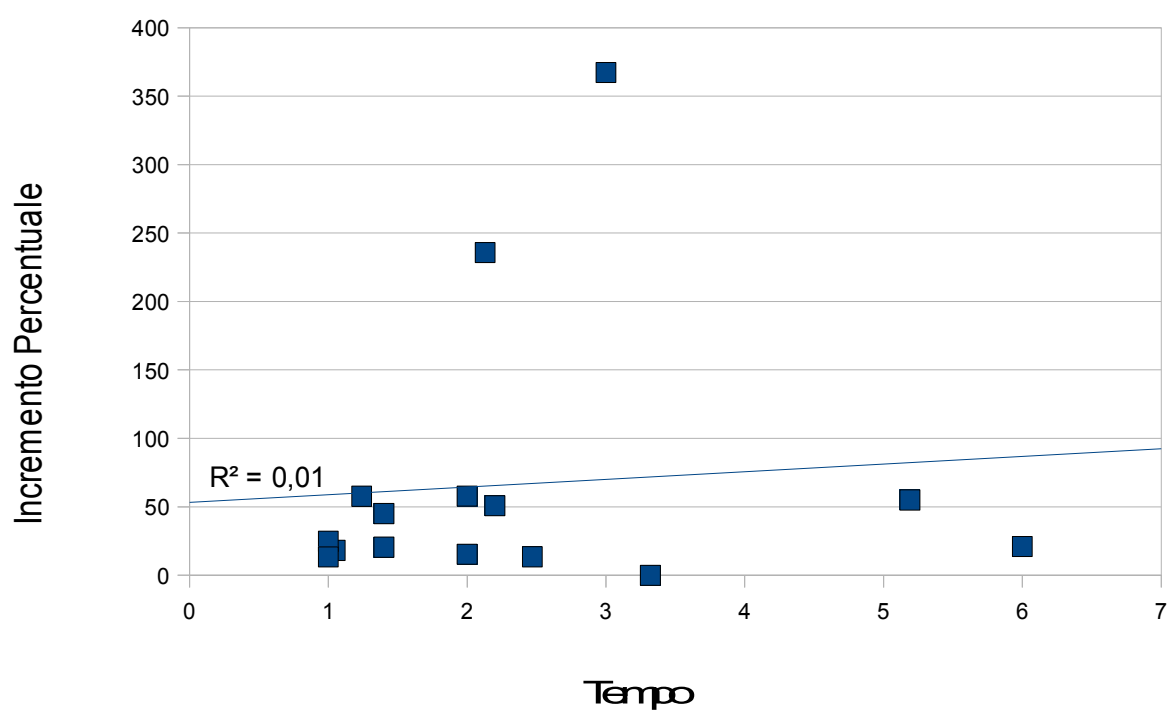
Endpoints secondari:

- Tempo intercorso dalla somministrazione di rocuronio e la scomparsa del primo twich del TOF (T0).
- percentuale di successo nel posizionamento della maschera
- percentuale di successo nel posizionamento del tubo, con o senza manovra di Chandy, in pazienti che, per la patologia tiroidea, possono essere classificati come intubazioni difficili.
- trovare, se esiste, una correlazione tra il tempo intercorso dalla somministrazione di Rocuronio ed il guadagno percentuale in volumi polmonari.

Tabella risultati

	Sesso	Intervall o da rocuroni o	Volume corrente basale	Volume corrente a T0	Guadagn o in percentu ale	Tentativ o posiziona mento iLMA	Tentativ o posizion amento tubo	Manovra di Chandy
1	F	5,19	251	389	54,98%	1	1	-
2	F	2	355	560	57,75%	1	1	-
3	F	2,2	388	585	50,77%	1	3	+
4	F	3,32	574	575	0,00%	1	1	-
5	F	1,05	220	260	18,18%	1	1	-
6	F	1,24	291	459	57,73%	1	1	-
7	F	1,4	400	580	45,00%	1	1	-
8	M	2,47	600	681	13,50%	1	1	-
9	F	2,13	300	707	235,67%	1	2	+
10	F	1,4	440	530	20,45%	2	2	+
11	F	1	330	412	24,85%	2	1	-
12	F	1	194	220	13,40%	1	2	+
13	F	6	430	520	20,93%	1	1	-
14	M	2	780	900	15,38%	1	1	-
15	F	3	107	500	367,29%	1	1	-

Rapporto tempo/incremento percentuale dei volumi



Risultati

In un periodo di sei mesi sono stati arruolati quindici pazienti rispondenti ai criteri di inclusione. Tra loro tredici donne e due uomini.

I parametri emodinamici e ventilatori valutati si sono mantenuti stabili in tutte le fasi osservate, non si sono verificate reazioni avverse né complicanze di nessun tipo.

Dall'analisi dei dati raccolti risulta:

- Incremento percentuale medio in volumi polmonari a t0 del 66,4%.
- Intervallo dalla somministrazione di Rocuronio al T0: 2,36 minuti in media
- Percentuale di successo nel posizionamento delle maschera 100%
- Percentuale di successo nel posizionamento del tubo endotracheale 100%, di cui il 28.5% con Manovra di Chandy.
- Nessuna correlazione lineare tra tempo trascorso dalla somministrazione di Rocuronio e incremento percentuale dei volumi polmonari.

Analisi Statistica dei Dati

L'ampiezza del campione studiato ha suggerito l'applicazione di un test non parametrico come il Wilcoxon-Mann-Whitney ad una coda per dati appaiati al fine di studiare la significatività dell'incremento dei volumi a t0 rispetto al valore basale. Tale incremento, che si verifica nella totalità dei pazienti, è mediamente del 66,39% rispetto al valore basale, con range 0-367,29%, si può considerare altamente significativo ($p < 0,011$).

Non esiste però alcuna correlazione lineare fra il tempo trascorso dalla somministrazione di rocuronio e l'incremento percentuale del volume corrente stesso ($R=0$, cfr. grafico).

Infine si può notare che il posizionamento della maschera laringea ha richiesto un tentativo in 13 casi su 15 (86,67%) e due tentativi negli altri 2 casi (13,33%), e che il posizionamento del tubo ha richiesto un tentativo in 10 casi su 15 (66,67%), due tentativi in 4 casi (26,66%) e tre tentativi in un unico caso (6,67%); in tutti i casi in cui il tubo non è stato posizionato al primo tentativo è stata effettuata manovra di Chandy.

Conclusioni

L'effetto positivo della curarizzazione sulla ventilazione è noto, ne è testimonianza non solo l'utilizzo in sala operatoria per l'adattamento alla ventilazione meccanica specie di pazienti affetti da importanti patologie polmonari o da grave obesità (Pelosi P. 1996), ma anche il largo utilizzo che il curaro ha sempre trovato in terapia intensiva per il trattamento delle gravi patologie polmonari. Un esempio è l'ARDS, in cui è provato un netto miglioramento della ossigenazione sistemica per curarizzazioni di 48 ore o più, anche in pazienti ben adattati al ventilatore (Lagneau F. 2008, Papazian L. 2010).

Il risultato da noi ottenuto però risulta essere molto maggiore delle aspettative e come tale apre una importante finestra su quelle che in futuro potrebbero essere le applicazioni della curarizzazione. Ovvero, essendo la curarizzazione una pratica clinica quasi completamente scevra da controindicazioni, soprattutto se praticata sotto attento monitoraggio, potremmo ricorrere ad essa ogni qualvolta troviamo difficoltà ventilatorie anche in situazioni che non lo richiedono di prassi (come ad esempio interventi chirurgici in cui la curarizzazione non è necessaria).

La miorisoluzione sembra quindi determinare, in una popolazione omogenea di pazienti, ventilati in pressione controllata a parità di parametri ventilatori, una variazione dei volumi cioè della compliance con andamento sempre positivo ed altamente significativa, tale da suggerire e incentivare un'applicazione terapeutica ancora più ampia di quella che, ponderatamente, ha avuto finora.

Bibliografia

- Añez Simón C, Boada Pié S, Solsona Dellá B. Laryngeal mask for intubation (Fastrach). Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2000 Oct;47(8):352-62. Review. Spanish.
- Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J (1982) A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. Am Rev Respir Dis 126: 788-791
- Brunner JX, Wolff G (1988) Pulmonary function indices in critical care patients. Springer, Berlin Heidelberg, pp 7-72
Comparison of the intubating laryngeal mask airway with the fiberoptic intubation in anticipated difficult airway management. Anesthesiology. 2001 Jun;94(6):968-72.
- Cooper RA. Mirakhur RK. Wierda JM. Maddineni VR., Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. European Journal of Anaesthesiology - Supplement. 11:43-4, 1995.
- Cros AM, Maigrot F, Esteben D.
Fastrach uses a low-volume, high-pressure cuff for the endotracheal tube system. Anesthesiology. 1999 Aug;91(2):592-5. No abstract available.
- Ferson DZ, Rosenblatt WH, Johansen MJ, Osborn I, Ovassapian A. Use intubating LMA-Fastrach in 254 patients with difficult-to-manage airways. Anesthesiology. 2001 Nov;95(5):1175-81.
- Fukano N, Suzuki T, Ishikawa K, Mizutani H, Saeki S, Ogawa S. A randomized trial to identify optimal precurarizing dose of rocuronium to avoid precurarization-induced neuromuscular block. J Anesth. 2011 Apr;25(2):200-4. Epub 2011 Jan 12.
- Fukutome T, Amaha K, Nakazawa K, Kawamura T, Noguchi H. Tracheal

intubation through the intubating laryngeal mask airway (LMA-Fastrach) in patients with difficult airways. *Anaesth Intensive Care*. 1998 Aug;26(4):387-91.

- Genzwürker H, Hundt A, Finteis T, Ellinger K . Comparison of different laryngeal airways in a resuscitation model. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003 Feb;38(2):94-101. German.
- Gerstein NS, Braude DA, Hung O, Sanders JC, Murphy MF. The Fastrach Intubating Laryngeal Mask Airway: an overview and update. *Can J Anaesth*. 2010 Jun;57(6):588-601. Epub 2010 Jan 29. Review.
- Hamard F, Ferrandiere M, Sauvagnac X, Mangin JC, Fusciardi J, Mercier C, Laffon M.[Propofol sedation allows awake intubation of the difficult airway with the Fastrach LMA]. *Can J Anaesth*. 2005 Apr;52(4):421-7. French
- Han JU. Train-of-Four monitoring: overestimation. *Korean J Anesthesiol*. 2011 May;60(5):311-2. Epub 2011 May 31. No abstract available.
- Iotti G, Brochard L, Lemaire F (1992) Mechanical ventilation and weaning. In: Tinker J,Zapol WM (Eds) *Care of the critically ill patient*. Second edition. Springer, BerlinHeidelberg New York, pp 457-477
- J Laparoemdos *Adv Surg Tech A* 2011 Jun 23.
- Kim JY, Shin CS, Lee KC, Chang YJ, Kwak HJ, Effect of Pressure- Versus Volume-Controlled Ventilation on the Ventilatory and Hemodynamic Parameters During Laparoscopic Appendectomy in Children: A Prospective, Randomized Study.
- Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Mar;49(3):316-22.
- Kopman AF, Chin WA, Moe J. Dose-response relationship of rocuronium: a

comparison of electromyographic vs. acceleromyographic-derived values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Mar;49(3):323-7.

- Kopman AF, Lawson D, Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology*. 1984 Jul;61(1):83-5.
- Kopman AF. Measurement and monitoring of neuromuscular blockade. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002 Aug;15(4):415-20.
- Kopman AF. Normalization of the acceleromyographic train-of-four fade ratio. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Nov;49(10):1575-6.
- Kundra P, Sujata N, Ravishankar M. Conventional tacheal tubes for intubation through the intubating laryngeal mask airway. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):284-8.
- Lagneau F. Indications and uses of neuromuscular blocking agents in the ICU. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 Jul-Aug;27(7-8):567-73. Epub 2008 Jul 1.
- Lam AM, Pavlin EG, Visco E, Taraday J., Rocuronium versus succinylcholine-atracurium for tracheal intubation and maintenance relaxation during propofol anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. 12(6):449-53, 2000.
- Langeron O, Semjen F, Bourgain JL, Marsac A, Cros AM.
- Lemaire F (Ed) (1991) *Mechanical ventilation*. Springer, Berlin Heidelberg
- Liu EH, Goy RW, Lim Y, Chen FG. Success of tracheal intubation with intubating laryngeal mask airways: a randomized trial of the LMA Fastrach and LMA Ctrach. *Anesthesiology*. 2008 Apr;108(4):621-6
- Maddineni VR, McCoy EP, Mirakur RK, McBride RJ., Onset and duration of action and hemodynamic effects of rocuronium bromide under balanced and volatile anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 45(2):41-7, 1994.
- Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM (1964) Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol*

19: 207-211

- Mylrea KC, Hameroff SR, Calkins JM, Blitt CD, Humphrey LL. Evaluation of peripheral nerve stimulators and relationship to possible errors in assessing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1984 May;60(5):464-6.
- Nitahara K, Sugi Y, Higa K. [Neuromuscular monitoring]. *Masui*. 2008 Jul;57(7):824-30. Review. Japanese.
- Nunn JF (1987) *Applied respiratory physiology*.
- Osborn JJ (1978) A flowmeter for respiratory monitoring. *Crit Care Med* 6: 349-351
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.
- Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest*. 1996 Jan;109(1):144-51.
- Polese G, Rossi A, Appendini L, Brandi G, Bates JHT, Brandolese R (1991) Partitioning of respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *J Appl Physiol* 71: 2425-2433
- Resuscitation. 2008 Apr;77(1):30-4. Epub 2007 Nov 26.
- Roblot C, Ferrandière M, Bierlaire D, Fusciardi J, Mercier C, Laffon M. [Impact of Cormack and Lehane's grade on Intubating Laryngeal Mask Airway Fastrach using: a study in gynaecological surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005 May;24(5):487-91. Epub 2005 Apr 8. French.
- Ruschulte H, Ward TA, Miller RD, Braehler MR. Possible augmentation of neuromuscular blockade by propofol during recovery from rocuronium. *J Anesth*. 2011 Jun;25(3):438-41. Epub 2011 Mar 9

- Schreiber JU, Mucha E, Fuchs-Buder T. Acceleromyography to assess neuromuscular recovery: is calibration before measurement mandatory? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar;55(3):328-31. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02378.x.
- Slutsky AS (Chairman) (1994) Consensus conference on mechanical ventilation. January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 1. *Intensive Care Med* 20: 64-79
- Slutsky AS (Chairman) (1994) Consensus conference on mechanical ventilation. January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. *Intensive Care Med* 20: 150-162
- Tentillier E, Heydenreich C, Cros AM, Schmitt V, Dindart JM, Thicoïpé M. Use of the intubating laryngeal mask airway in emergency pre-hospital difficult intubation.
- Third edition. Butterworths, London
- Tobin MJ (Ed) (1994) Principles and practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York
- Truwit JD, Marini JJ (1988) Evaluation of thoracic mechanics in the ventilated patient. Part 1: primary measurements. *J Crit Care* 3: 133-150
- Viby-Mogensen J., Dose-response relationship and time course of action of rocuronium bromide in perspective. *European Journal of Anaesthesiology - Supplement*. 9:28-32, 1994.
- Wiesel S, Warm T. [Fastrach laryngeal mask and difficult intubation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1999 Dec;18(10):1041-6. French.